

Il NICE e le nuove linee-guida per l'ipertensione

Partecipano al Forum: **Antonio M. Agrati**¹
Aldo P. Maggioni²
Nicola Magrini³
Massimo Tombesi⁴

1. Divisione di Medicina II "Vegani"
amagrati@yahoo.it
2. Direttore Centro Studi ANMCO, Firenze
maggioni@anmco.it
3. Direttore CeVEAS – Centro per la Valutazione
della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria
n.magrini@ausl.mo.it
4. MMG, Macerata. CSeRMEG –
Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale
mtombesi@mclink.it

Il NICE, con la *British Hypertension Society* (BHS), ha avviato una revisione anticipata delle linee-guida per l'ipertensione arteriosa dell'agosto 2004, in virtù dei nuovi dati raccolti dallo studio ASCOT. Le linee-guida finali, pubblicate il 28 giugno 2006^{1,2}, non raccomandano più i betabloccanti come farmaci di prima e di seconda scelta nella terapia farmacologica essenziale, e li indicano come prima scelta solo in specifiche categorie di ipertesi; inoltre introducono un nuovo criterio di scelta in base all'età, ponendo il cut-off a 55 anni, e propongono di sostituire con i sartani gli ACE-inibitori quando non tollerati dal paziente.

In sintesi, le nuove linee-guida del NICE:

- ▶ raccomandano di iniziare la terapia con calcio-antagonista oppure con un diuretico (o con sartani se il paziente non tollera gli ACE-inibitori) nei soggetti con più di 55 anni, o in quelli di razza nera; e con ACE-inibitori nei soggetti con meno di 55 anni; mentre indicano i betabloccanti solo nei pazienti ipertesi giovani, se tachicardici, o nelle donne che possono entrare in gravidanza, o nei casi di controindicazioni o intolleranza agli altri farmaci (**step 1**);
- ▶ se la pressione arteriosa non viene normalizzata da questi farmaci, consigliano due possibili terapie di associazione: ACE-inibitori + calcio-antagonisti, oppure ACE-inibitori + diuretici (**step 2**);
- ▶ se la pressione arteriosa non viene ancora normalizzata da queste combinazioni di farmaci, raccomandano l'associazione: ACE-inibitori, calcio-antagonisti e diuretici (**step 3**);
- ▶ nel caso in cui la pressione arteriosa non sia ancora normalizzata, le linee-guida suggeriscono di aggiungere un quarto farmaco – un alfabloccante o un betabloccante – magari in seguito a una visita specialistica (**step 4**).

Le linee-guida NICE sono da ritenersi evidence-based?

▶ **MAGGIONI**

Nell'ambito della ipertensione è difficile stabilire cosa si intende esattamente per evidence-based. La grandissima maggioranza degli studi nell'ambito dell'ipertensione ha come obiettivo primario dimostrare che il farmaco in sperimentazione è in grado di ridurre significativamente la pressione arteriosa, quando testato, nel passato, contro il placebo, oggi,

Si ringrazia **Laura Tonon** per aver curato le interviste ai partecipanti al Forum realizzato in collaborazione con la newsletter Va' Pensiero.
www.vapensiero.info

più frequentemente, contro un trattamento già in commercio da tempo (in genere il diuretico o il betabloccante).

Ricerche che abbiano come end point primario la prevenzione di eventi cardiovascolari sono in genere merce rara, comparsa in letteratura solo negli ultimi anni e con al centro dell'attenzione farmaci di recente introduzione nel mercato, ma già prescritti, ben prima delle evidenze di beneficio su eventi clinici, a milioni di soggetti. Questo contesto dipende fondamentalmente dal fatto che un farmaco antipertensivo, per essere messo sul mercato, non necessita di prove in termini di eventi clinici, ma solo di una dimostrazione di efficacia nel ridurre la pressione arteriosa (insieme ovviamente a un accettabile profilo di *safety*). La EBM in questo ambito clinico si fonda quindi su pochi studi con end point hard, molto spesso su metanalisi di studi su end point soft.

La prevenzione di eventi cardiovascolari è un end point primario assai raro nelle ricerche.

► **AGRATI**

Definire evidence-based le linee-guida NICE/BHS è difficile perché è il concetto stesso di evidence-based che necessita di essere definito. Sicuramente gli studi clinici alla base di questa revisione sono stati ricercati ed analizzati in modo formalmente corretto: il problema è costituito dall'interpretazione di questi risultati e dalla filosofia di queste linee-guida che, come il JNC VII, vogliono tradursi in un pragmatica indicazione prescrittiva, invece che limitarsi ad una funzione educativa ed informativa.

Le linee-guida del NICE sono state accompagnate da un sorprendente silenzio da parte della stampa medica.

Personalmente sono rimasto colpito più che dalle raccomandazioni contenute in tale revisione, dal silenzio con cui la stampa medica le ha accolto. Su nessuna delle principali riviste ipertensivologiche (*Hypertension*, *American Journal of Hypertension*, *Journal of Hypertension*, *Journal of Human Hypertension*) sono comparsi editoriali a commento, a fronte dei numerosi interventi che hanno accompagnato nel 2003 la comparsa del JNC VII e delle linee-guida ESH/ESC. Le linee-guida sull'ipertensione NICE/BHS sono state recentemente aggiornate nella sola parte relativa al trattamento farmacologico, inserendo le evidenze derivanti da quattro nuovi importanti studi (ASCOT, VALUE, PHYLLIS, JMIC_B) pubblicati dopo la stesura delle linee-guida originali nel 2004.

Le linee-guida BHS del 2004, presentavano già una peculiare impostazione basandosi sull'algoritmo AB/CD (ACE-inibitore – antagonista recettori ATII o betabloccanti nei giovani, calcio-antagonisti o diuretici negli anziani, quali farmaci di prima linea) differendo pertanto in modo significativo dalle linee-guida del 2003 delle Società europee di Cardiologia e dell'Ipertensione che ritenevano inutile e non evidence-based la raccomandazione di un primo farmaco da utilizzare, sottolineando la sostanziale equivalenza delle classi di farmaci esistenti nel ridurre i valori pressori e individualizzando la scelta del farmaco sulla base delle condizioni cliniche concomitanti e della tollerabilità.

La revisione operata dal NICE/BHS rivede l'algoritmo AB/CD rimuovendo la raccomandazione all'uso dei betabloccanti (quanto meno dell'atenololo) quali farmaci di prima linea nei pazienti di età inferiore ai 55 anni, sulla base dei risultati di vari studi (ultimo dei quali lo studio ASCOT) che hanno visto i betabloccanti sempre associati ad una minore efficacia nel

prevenire la comparsa di eventi cardiovascolari e in particolare cerebrovascolari.

► **MAGRINI**

Se evidence-based significa presentare i risultati di tutti gli studi disponibili, allora queste linee-guida sono certamente molto ben documentate e mostrano tutti gli studi disponibili e tutti i confronti con grande analiticità e chiarezza. Pensare che le raccomandazioni possano automaticamente nascere dalle evidenze è purtroppo semplicistico poiché le evidenze si interpretano in modo soggettivo.

Avere scelto i calcio-antagonisti non è comunque evidence-based nel senso che non ci sono dati di una superiorità dei calcio-antagonisti rispetto agli ACE-inibitori, non ci sono cioè studi che abbiano dato ai calcio-antagonisti questa preferibilità rispetto agli ACE-inibitori: e questa scelta credo che porti più problemi e più confusione che altro.

Che le raccomandazioni nascano automaticamente dalle evidenze risulta semplicistico.

Al di là del giudizio sul metodo seguito, sono linee-guida condivisibili?

► **MAGGIONI**

Il problema maggiore è legato alle raccomandazioni relative ai beta-bloccanti. Se è accettabile il suggerimento di utilizzare i betabloccanti, in prevenzione primaria, nei soggetti giovani che presentino segni di ipertono simpatico, nelle donne potenzialmente in gravidanza e negli intolleranti ai bloccanti del sistema renina-angiotensina, non sembra ragionevole relegarli alla quarta scelta, solo in associazione ad almeno altri 3 farmaci, nei soggetti più anziani.

Qui l'EBM si fonda su un paio di studi (ASCOT e LIFE), peraltro pianificati e condotti dalla industria farmaceutica con lo scopo preciso di dimostrare l'inferiorità di questa classe di farmaci rispetto a trattamenti alternativi più recenti. Su queste basi è difficile capire perché non vengono raccomandati, per lo meno, come seconda/terza scelta.

► **MAGRINI**

Personalmente non sono particolarmente soddisfatto delle raccomandazioni finali per due motivi: perché introducono ulteriore variabilità nelle raccomandazioni esistenti (distinguendo nettamente tra ipertesi più giovani < 55 anni e meno giovani) e perché introducono i calcio-antagonisti a fianco dei diuretici come farmaci di prima scelta nell'anziano a fronte di dati su questi farmaci contrastanti o contraddittori. Sarebbe stato tutto molto più semplice e chiaro, e a mio avviso maggiormente coerente con le evidenze disponibili, lasciare i tiazidici a bassa dose come farmaci iniziali, seguiti dalla eventuale associazione a un ACE-inibitore, lasciando come terzo farmaco i calcio-antagonisti per i pazienti non adeguatamente controllati con una associazione ACE-inibitore più diuretico.

Sarebbe stato più semplice e chiaro lasciare i tiazidici a bassa dose come farmaci iniziali.

Dott. Tombesi, in un articolo su «Dialogo sui farmaci» puntualizzate che la revisione è stata anticipata in virtù dei nuovi dati di ASCOT che non darebbero invece alcuna informazione utile. Inoltre sottolineate che il NICE ha escluso lo studio CONVINCE e il NORDIL che erano stati presi in esame nella prima edizione delle linee-guida. Come ha risposto il NICE ai vostri commenti critici?

Abbiamo inviato un documento critico al NICE dopo la pubblicazione sul suo sito web della bozza di revisione delle linee-guida. Il NICE stesso aveva sollecitato commenti in proposito e, a quanto ci risulta da contatti diretti, alcuni autorevoli commenti sono stati in linea con le nostre critiche. Risposte non ne abbiamo ricevute, ma non erano previste: ci si aspettava che tenessero conto dei pareri inviati. In effetti, rispetto alla prima stesura della revisione, i diuretici sono stati reintrodotti come farmaci di primo impiego (in luogo dei soli calcio-antagonisti). Probabilmente si è anche tenuto più conto del rischio di scompenso cardiaco con alcune classi di farmaci, e sembrerebbe meno enfatizzato il significato attribuito al diabete insorto in corso di terapia ipotensiva, che potrebbe avere un diverso valore prognostico rispetto a quello insorto spontaneamente.

Per quanto riguarda i due studi esclusi dalla valutazione, in realtà non erano privi di valore informativo, e si sarebbero potuti in qualche modo raccogliere: almeno nel CONVINCE risultava una tendenziale superiorità del diuretico rispetto al calcio-antagonista (verapamil) e di entrambi rispetto ad atenololo; lo studio fu interrotto per motivi commerciali, quando era divenuto oramai chiaro che non avrebbe supportato gli interessi dello sponsor.

Un altro punto di riflessione riguarda la mancanza di dati sull'efficacia delle diverse classi di antipertensivi nella popolazione più giovane. Come sottolinea Bryan Williams sul *Lancet*³ la revisione del NICE mette in luce la necessità di una riforma della ricerca clinica delle terapie antipertensive e della prevenzione dei danni d'organo prodotti dall'ipertensione. Cosa ne pensate? E, in particolare, quali aree del trattamento dell'ipertensione sono rimaste *evidence-based free*?

► **TOMBESI**

Intanto sarebbe bene, nei trial futuri, confrontare i farmaci con una terapia sicuramente di prima scelta, come il clortalidone a bassa dose. Nei soggetti più giovani la maggiore rarità degli eventi rende più difficile documentare differenze di esiti con un trial clinico. D'altra parte i danni d'organo dell'ipertensione arteriosa precedono gli esiti patologici e si possono manifestare in anticipo. Inoltre un'ampia parte dei soggetti anziani, fino a due terzi oltre i 65 anni, è ipertesa. In queste condizioni credo che sarebbe utile verificare se ci sono strategie che possano arrestare lo sviluppo e la progressione di danni d'organo subclinici, e magari ridurre il numero di ipertesi da trattare nelle fasce di età più anziane. Probabilmente servono

Rispetto alla prima stesura della revisione, i diuretici sono stati reintrodotti come farmaci di primo impiego.

Nei trial futuri sarebbe bene confrontare i farmaci con una terapia di riconosciuta prima scelta.

anche follow-up più lunghi, ma il rischio cardiovascolare è connesso allo stile di vita e quindi ai contesti in cui le persone vivono (lo stile di vita è una scelta individuale fino ad un certo punto: in gran parte deriva da un adattamento rispetto a un mosaico di esigenze concrete delle persone). Il dato più rilevante è però che, in tutto l'ambito del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare, c'è una forte dissociazione tra le possibilità terapeutiche e la loro effettiva implementazione ottimale. Non sono gli strumenti che mancano, mentre sono carenti il loro utilizzo e l'equilibrio tra rischio cardiovascolare globale e intensità terapeutica, e questo vale anche per altre terapie. Soggetti a basso rischio, o con un solo fattore di rischio, vengono trattati più spesso con il raggiungimento dei target terapeutici, mentre altri con più fattori di rischio ricevono un trattamento in proporzione meno intensivo, realizzando una sorta di "cure inverse". Questo può dipendere di volta in volta da carenze soggettive del medico, da una maggiore difficoltà di controllo di soggetti che per questo rimangono a rischio più alto, da una difficile compliance specie quando si debbono assumere più farmaci contemporaneamente, o anche dalla frammentazione assistenziale di soggetti a maggiore rischio, che vengono magari seguiti dal cardiologo, dal diabetologo e dal medico di medicina generale, senza un responsabile unico, e mettendo insieme pezzi di strategie fondati su diverse opinioni rispetto a cosa è meglio fare e con quali priorità.

A tutto ciò si aggiungono le differenze associate a fattori extraclinici come le condizioni socioeconomiche e culturali. Ne deriva che concentrare l'attenzione sui farmaci significa basarsi su differenze che hanno un peso molto minore delle numerose variabili che influiscono sulla pratica, sulle scelte dei medici e sulla compliance delle persone. Credo che ci sia bisogno di ricerca su aspetti "pragmatici" delle cure in questo ambito, più che del minuzioso affinamento delle sequenze di farmaci o delle loro combinazioni, che alla fine sembrano quasi metafisica (a parte i molto concreti aspetti economici) rispetto al paziente reale e al setting di cura reale.

Ad esempio, uno studio come ASCOT (ma del resto anche ALLHAT) parte dal presupposto che un medico adotta una strategia incrementale, aggiungendo farmaci se la pressione arteriosa non è controllata. In realtà i farmaci si possono anche sostituire prima di aggiungerli, e a volte si tolgono perché il controllo della pressione arteriosa può variare nel tempo o perché vi sono effetti avversi. E non di rado, fatto un passo indietro, si trova che magari la pressione arteriosa rimane ugualmente sotto controllo. Con ciò si finisce per trovarsi fuori da qualunque "regime" rigido testato nei trial clinici, ma non per questo si fa cattiva pratica. Se pensassimo di testare strategie così articolate, ci vorrebbero secoli prima di sperimentare tutte le combinazioni, e alla fine il risultato "medio" sarebbe comunque ben poco informativo per poter orientare il medico. Rimango scettico sul fatto che le linee-guida siano così importanti nell'orientare il comportamento terapeutico dei medici, perché (a parte opinioni personali e conflitti di interesse) gli elementi da considerare, anche soggettivi, sono moltissimi e il paziente dei trial non è un paziente che viene definito sulla base di tutte le caratteristiche, non solo cliniche, di cui si tiene conto (più o meno opportunamente) nella pratica. Non so se in questi ambiti si possano produrre "evi-

In ambito di trattamento dei fattori di rischio c'è una notevole dissociazione tra possibilità terapeutiche e loro effettiva implementazione ottimale.

È necessaria la ricerca su aspetti «pragmatici» delle cure più che il minuzioso affinamento delle sequenze di farmaci.

Al di là delle linee-guida, gli elementi da considerare, anche soggettivi, sono moltissimi.

denze" rigorose circa le strategie consigliabili; comunque bisognerebbe occuparsi di più di come le evidenze disponibili vengono trasferite alla pratica, e di come si può fare per ridurre il gap esistente. Circa i farmaci, rimane comunque molto strano che i diuretici siano così poco impiegati come farmaci di prima scelta: in Italia sembrano quasi inesistenti e questo la dice lunga sull'impatto delle linee-guida, che universalmente li considerano quantomeno alla pari di altri.

► **MAGRINI**

Ritengo che questo sia un problema francamente minoritario o di nicchia. È vero che ci sono molte meno evidenze o molto meno studi nella popolazione più giovane, ma non è un problema così grave: la stragrande maggioranza degli ipertesi è anziana o molto anziana. Mi sarebbe piaciuto sentire invece che sui grandi anziani abbiamo poche evidenze: nella popolazione dei grandi anziani, con più di 80 anni, ad esempio, abbiamo poche evidenze sull'utilità della terapia antipertensiva, o sul fatto che – seppure utile – risulti accettabile o non peggiori la qualità di vita. Su questo punto l'editoriale del *Lancet* non mi è sembrato cogliere un aspetto essenziale. La ricerca andrebbe, cioè, sempre di più spinta dove ci sono i pazienti reali in tutta la loro complessità; in questo senso, lo ripeto, i grandi anziani con varie patologie o pluritrattati sono i soggetti che dovremmo randomizzare a diverse strategie terapeutiche più o meno aggressive. Piuttosto che quella dei giovani, è questa un'area con scarse evidenze e di grande rilevanza sociale. E a proposito di conflitti di interesse, o di limitata obiettività, credo che Williams, essendo membro del panel delle linee-guida britanniche sull'ipertensione, non fosse forse la persona più indicata a commentarla.

Per quanto riguarda alcuni principi guida utilizzati dal panel NICE, i membri dello stesso panel hanno ribadito più volte che il beneficio dipende dall'abbassamento pressorio e hanno presentato dati per cui a fronte di un simile abbassamento pressorio si producevano effetti differenti tra alcune classi di farmaci. Pertanto, andava certamente sottolineata l'importanza dell'abbassamento pressorio, ma andava anche mostrata la realtà delle evidenze; infatti non disponiamo di dati (come al contrario nel diabete) che dimostrino che a fronte di un trattamento più aggressivo si hanno chiarissimi benefici. Non essendoci questi dati, non possiamo basarci su evidenze indirette per concludere che i calcio-antagonisti, poiché abbassano di più la pressione, sono da preferirsi agli ACE-inibitori. Ci sono molti dati a favore degli ACE-inibitori che sembrano andare ben al di là dei benefici attribuibili alla sola riduzione pressoria: questo è un aspetto su cui le linee-guida NICE/BHS non fanno molta chiarezza e sono forse poco trasparenti.

► **AGRATI**

L'articolo di Williams, peraltro ex presidente della BHS e membro autorevole del comitato estensore di queste linee-guida, è il solo articolo scientifico finora pubblicato a commento delle linee-guida NICE, assieme ad un trafiletto sul *BMJ* e ad un paio di lettere di commento all'articolo di Williams sul *Lancet*.

Tale articolo ha il pregio di evidenziare alcuni limiti nella ricerca sull'i-

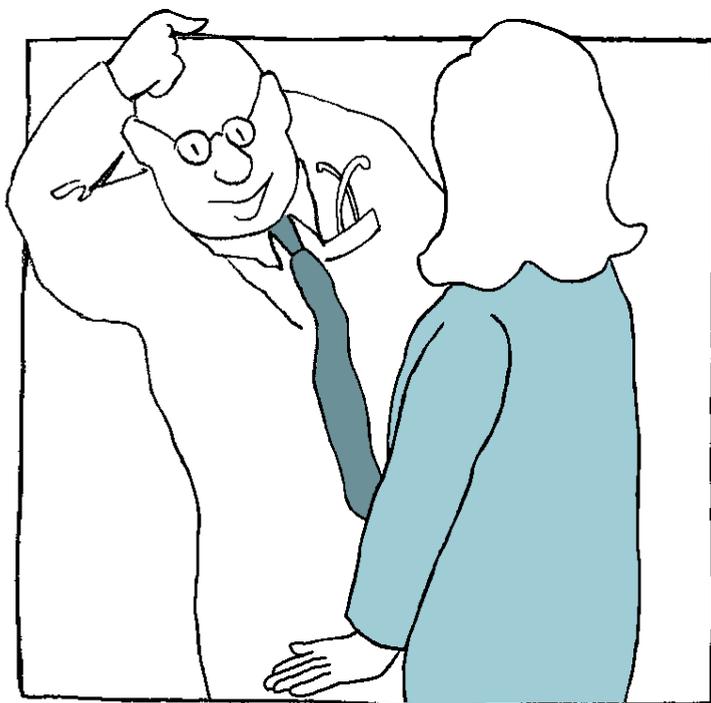
La ricerca andrebbe spinta dove ci sono i pazienti reali in tutta la loro complessità.

ipertensione evidenziando tra l'altro l'assenza di studi che dimostrino l'efficacia del trattamento antipertensivo nei pazienti di età inferiore ai 55 anni, nel prevenire il danno d'organo. Studi del genere, rivolti ad una popolazione a basso rischio, hanno l'inconveniente di richiedere o popolazioni molto estese o una durata superiore a decenni, o entrambe le cose con costi ovviamente molto elevati.

Ma il problema principale è che in prevenzione cardiovascolare ci si basa su un ovvio sillogismo che non accontenta i puristi della EBM. Tale sillogismo può essere così riassunto: "Sappiamo da studi epidemiologici che alcune condizioni (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo, iperomocisteinemia, elevazione della PCR) si associano ad un incremento del rischio cardiovascolare e alla comparsa di eventi patologici nel tempo, dunque correggendo tali condizioni (riducendo i valori pressori, il livello del colesterolo, ecc.) si riduce il rischio cardiovascolare". E sono innumerevoli gli studi che hanno documentato come un intervento farmacologico che riduca la pressione si associ alla riduzione degli eventi.

L'EBM tuttavia non si accontenta di questa generica affermazione, ma vuole suggerire lo specifico trattamento farmacologico con cui ottenere tale risultato e cioè poter affermare che il trattamento con questo farmaco o con questa associazione di farmaci è il trattamento che, avendo dimostrato la sua efficacia in uno studio clinico, si comporterà in modo analogo nel-

Per quanto ottimamente condotto, uno studio scientifico non è altro che un modello volutamente semplificato della realtà.



«Ha una rara patologia chiamata 'buona salute'.
Francamente, non siamo affatto sicuri di come trattarla».

lo specifico paziente che il singolo medico andrà a trattare.

Personalmente ritengo dogmatico un simile atteggiamento di idolatria dello studio scientifico, dal momento che, per quanto ottimamente condotto, uno studio scientifico non è altro che un modello volutamente semplificato della realtà, volto a verificare una ipotesi in condizioni che possono sì essere riproducibili ma non rappresentative di ogni singolo paziente. E in una patologia in cui molto spesso il paziente è candidato ad una politerapia voler precisare il farmaco o la classe di farmaci con cui iniziare il trattamento è inutile perché gli ultimi studi clinici sono strutturati in maniera tale da evidenziare l'efficacia non dei singoli farmaci ma di associazioni di più farmaci.

Il vero problema dell'ipertensione non è a mio giudizio rappresentato da aree *evidence-based free*, che pure sono molte, ma dal fatto che nelle rilevazioni epidemiologiche più ottimistiche solo nel 20% dei pazienti ipertesi si raggiungono i valori pressori raccomandati, e quindi i benefici della riduzione del rischio cardiovascolare.

Il vero problema dell'ipertensione è che nelle rilevazioni epidemiologiche più ottimistiche solo nel 20% dei pazienti ipertesi vengono raggiunti i livelli pressori raccomandati.

Il NICE è stato nell'occhio del ciclone per avere elaborato linee-guida basate su evidenze discutibili. Offuscare la credibilità di un ente come il NICE (che riveste un ruolo importante e delicato nelle scelte di assistenza sanitaria) è comunque un buon sistema per garantire la stesura di linee-guida di buona qualità? Per prevenire conflitti di interesse non bisognerebbe agire innanzitutto sul "contorno", cioè sugli elementi esterni che esercitano forti pressioni direttamente o indirettamente sul NICE per soddisfare i propri interessi?

► **MAGRINI**

Credo che queste linee-guida non abbiano ricevuto tutte le critiche che meritano sia nei contenuti sia nel metodo. Allo stesso tempo credo che il NICE rivesta un ruolo di fondamentale importanza e che rappresenti un esempio da seguire per la qualità del lavoro svolto soprattutto nella fase di analisi delle evidenze disponibili e che rappresenta un grande supporto informativo per tutti. La parte invece di decisioni assunte o di analisi economiche è la più debole perché più soggettiva e forse anche politicamente orientata o politicamente sensibile o, in modo più semplice, maggiormente contesto-dipendente.

Per quanto riguarda la composizione del panel che ha steso le linee-guida NICE sull'ipertensione ritengo che la presenza di medici di famiglia fosse troppo limitata, considerato che la maggior parte dei pazienti, in particolare gli anziani, è seguita proprio da medici di famiglia. Non so se anche questo aspetto possa avere avuto un peso nella scelta di alcuni farmaci raccomandati.

La presenza di medici di famiglia nel panel del NICE era troppo limitata.

► **TOMBESI**

Non credo che qualcuno abbia intenzione di offuscare le credibilità del NICE o di altri per partito preso. Si discute nel merito delle scelte fatte, e la credibilità deriva dalle scelte, non da un prestigio in astratto, parente stret-

La credibilità deriva dalle scelte, non da un prestigio in astratto.

to dell'autorità che non si discute e che non ha luogo di esistere nella medicina. Non ho idea di come si possa agire per ridurre i conflitti di interesse, ma comunque è inevitabile dare giudizi di merito sulle posizioni espresse, senza porsi questioni di credibilità offuscata o meno. Si farebbe un torto (al NICE o a chiunque altro) se ci si dovesse autocensurare per preservarne a priori la credibilità.

Le indicazioni del NICE sono accomunate dall'adozione di una medesima metodologia che include una revisione sistematica e un rigoroso approccio alla valutazione economica di costo-efficacia. Se le venisse chiesto, Dott. Tombesi, di migliorare questa metodologia su quale di queste componenti agirebbe tra "visione di insieme", "condivisione", "trasparenza" e "autonomia"?

Mi piacerebbe una trasparente dipendenza dall'esclusivo interesse dei pazienti, in una visione d'insieme che tenga conto anche del fatto che i sistemi sanitari sono un interesse primario delle persone (pazienti o meno) e debbono perciò potersi reggere con un utilizzo ottimale delle risorse economiche di cui dispongono. Quanto alle valutazioni costo-efficacia, mi pare che si basino su una serie di assunzioni, certo esplicite ma non per questo prive di una buona dose di arbitrarietà. Ne scaturiscono alla fine risultati talvolta sorprendenti: un non esperto si chiede come sia possibile che un farmaco che costa 20 volte meno di un altro, e non è inferiore (posto che non sia anche meglio), risulti alla pari *cost-effective* ed ugualmente raccomandabile come prima scelta.

Le valutazioni costo-efficacia si basano su assunzioni esplicite ma non prive di una qualche arbitrarietà.

E lei, Dott. Magrini?

Credo esistano non due ma tre livelli di analisi distinti e da tenere distinti. Il primo è quello legato all'analisi delle evidenze, e in questo il NICE è stato eccellente nel lavoro fatto; poteva forse cercare di analizzare ulteriormente i dati per fasce di età per dare alcune indicazioni o per motivare l'impossibilità di simili indicazioni. Il secondo livello è dato da come la revisione sistematica e la qualità delle evidenze si legano alla formulazione delle raccomandazioni: questo potrebbe essere migliorato da parte del NICE, ad esempio anche adottando un migliore sistema di grading delle raccomandazioni (come quello proposto dal GRADE Working Group). Un livello differente, e a mio avviso da tenere ben separato dai primi due, è quello delle valutazioni economiche. Queste dovrebbero influire poco (o meno di quanto avviene attualmente per il NICE) sul livello decisionale o sull'orientamento delle raccomandazioni, poiché poco robuste e poco evidence-based; mentre potrebbero risultare utili come informazione di contesto o come valutazione di impatto.

Le valutazioni economiche dovrebbero influire poco sul livello decisionale e sull'orientamento delle raccomandazioni.

Venendo alle componenti o alle dimensioni suggerite nella domanda, credo che si debba agire tenendo unite visione di insieme, e cioè il contesto in cui ci muove, e trasparenza; mentre dimensioni più politiche, come la condivisione e l'autonomia, credo vadano viste come aspetti da tenere

sotto controllo o da cui non farsi influenzare più di tanto (si tratta chiaramente di un parere dove c'è molto *value judgment*).

E circa la valutazione costo-efficacia, Dott. Agrati, quanto influisce il costo di una terapia sulla scelta del medico riguardo il percorso terapeutico da adottare? E quanto invece contano o dovrebbero contare gli effetti collaterali di un farmaco piuttosto che di un altro (a parità di efficacia meglio optare per il farmaco più caro ma con pochi effetti collaterali, oppure per il farmaco più economico ma con maggiori effetti collaterali)?

I costi delle terapie influenzano la scelta del medico solo quando le caratteristiche del sistema sanitario in cui opera lo coinvolgono. Pertanto è un problema molto sentito negli Stati Uniti, in cui non vi è un rimborso dei farmaci da parte del servizio sanitario o nel Regno Unito dove il *general practitioner* ha a disposizione un budget finito per la cura dei suoi pazienti. Lo è molto meno in Italia e in altri paesi europei dove la più o meno completa rimborsabilità dei farmaci fa sì che spesso molti medici ignorino del tutto il costo delle terapie prescritte. È il sistema sanitario che più o meno velatamente incentiva o disincentiva l'utilizzo di farmaci più o meno costosi, limitandone l'uso a particolari condizioni (come è stato ad esempio per i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, all'inizio prescrivibili solo a pazienti con intolleranza agli ACE-inibitori) o monitorando la prescrizione e richiamando i prescrittori che si discostano dalla media.

Ben diverso il problema degli effetti collaterali che, sebbene tendenzialmente percepito come meno rilevante dalla classe medica rispetto ai pazienti, risulta sicuramente importante sia per l'adesione alla terapia sia per la sua persistenza nel tempo.

In ambito ipertensivologico tale problema è amplificato dal fatto che i pazienti che vengono trattati non hanno alcun disturbo o peggio ancora hanno disturbi da loro erroneamente correlati all'ipertensione, e vengono sottoposti ad un trattamento che non fornirà loro alcun beneficio tangibile, pur potendo essere fonte di evidenti effetti collaterali di entità più o meno marcata, ma comunque ben percepibili dal paziente.

Ecco, pertanto, che l'arte medica nel trattare i soggetti ipertesi non consiste solo nel ridurre l'ipertensione, ma nell'individuare il trattamento meglio tollerato dal paziente e nel motivare il medesimo a seguirlo per tutta la vita. Pertanto la scelta di utilizzare farmaci apparentemente economici ma con maggiori effetti collaterali è una scelta sempre perdente; prima di tutto perché anche gli effetti collaterali hanno un costo (visite mediche ed esami di laboratorio supplementari, assenze lavorative, trattamenti farmaceutici interrotti e farmaci gettati, ecc.) che va ben oltre il risparmio effettuato usando farmaci a basso costo; in secondo luogo perché il vero risparmio per il sistema sanitario è prevenire gli eventi, e i pazienti che hanno presentato effetti collaterali con alcuni farmaci sono quelli maggiormente candidati a non aderire al trattamento e quindi a presentare un maggior rischio di eventi.

La scelta di utilizzare farmaci apparentemente economici ma con maggiori effetti collaterali è sempre perdente.

Concludendo, Dott. Maggioni, è giusto che valutazioni relative ai costi siano parte della logica con la quale vengono redatte le linee-guida?

Il primo obiettivo, nel redigere linee-guida, dovrebbe essere quello di raccomandare i trattamenti che hanno più evidenze a loro favore in termini di beneficio clinico. È corretto però valutarne i costi e i livelli di efficacia espressi in termini assoluti e non solo relativi (confrontandoli con altri trattamenti che abbiano la stessa indicazione), perché le risorse disponibili possano essere pianificate e, se limitate, orientate verso le strategie in grado di produrre i benefici più rilevanti dal punto di vista epidemiologico.

È importante valutare i costi, perché le risorse disponibili possano essere pianificate.

Il 90% dei RCTs è ormai finanziato dall'industria. Questa evidenza condiziona il lavoro di chi prepara le revisioni sistematiche?

► **AGRATI**

È sicuramente possibile che l'industria interferisca sia con chi prepara le revisioni sistematiche sia con la scrittura degli stessi lavori clinici. Non è improbabile che molti studi clinici siano stati oggetto delle più disparate analisi pur di evidenziare qualche risultato favorevole, anche se l'ipotesi principale oggetto dello studio è risultata non verificata. D'altra parte va rammentato che attualmente il problema del conflitto di interessi in ambito scientifico è stato risolto obbligando l'autore di un lavoro a denunciare apertamente finanziamenti ottenuti dall'industria. Non è inverosimile pensare che chi riesca ad averli da industrie accanitamente concorrenti possa essere o davvero indipendente o fortemente diplomatico. D'altra parte anche studi finanziati pubblicamente, come lo studio ALLHAT, non si sono salvati da sospetti di "pilotaggio dei risultati" da parte dello sponsor, vista l'enfasi solo in parte giustificata sull'efficacia del trattamento più economico con il diuretico.

Anche studi finanziati pubblicamente non si sono salvati da sospetti di «pilotaggio dei risultati».

► **MAGRINI**

Preferirei una seconda parte della domanda: quanto condiziona la qualità delle evidenze?

Credo che vi siano elementi di preoccupazione in questa preponderanza di dati con possibili influenze delle industrie produttrici: ci sono esempi anche recenti di falsificazione di dati o di loro non completa pubblicazione che destano preoccupazione circa l'integrità complessiva delle evidenze disponibili. I dati per l'ipertensione sono comunque ampi e tali da fornire utili indicazioni. Forse non ci voleva proprio questa nuova serie di raccomandazioni così poco basate su dati solidi e inequivocabili. Meglio sarebbe stato dire che i dati di superiorità o i confronti diretti sono scarsi o limitati, piuttosto che introdurre raccomandazioni a mio avviso un po' fantasiose.

Forse non ci voleva una nuova serie di raccomandazioni basate poco su dati inequivocabili.

► **MAGGIONI**

Le organizzazioni di ricerca no profit difficilmente sono in grado di sostenere i costi di determinate ricerche. Lo dimostra il fatto che oltre il 90%

della ricerca, non solo in questo ambito, ha come promotore una istituzione profit. E gli esperti veri finiscono per essere, più o meno tutti, coinvolti in questo tipo di studi. E poi a cascata, gli esperti veri vengono chiamati a dare un parere o a redigere le linee-guida. Un qualche condizionamento, più o meno importante in dipendenza dell'onestà intellettuale e imparzialità dei singoli personaggi, è di fatto inevitabile.

Un qualche condizionamento è di fatto inevitabile.

Dott. Maggioni, quale può essere il ruolo del Centro Studi ANMCO in questo ambito di ricerca?

Come fondazione di ricerca indipendente, ci si dovrebbero porre non tanto obiettivi di definizione del beneficio-rischio di una specifica molecola quanto di valutazione di strategie terapeutiche antipertensive su end point più sostanziali come lo sviluppo-regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra o, meglio ancora, la prevenzione di eventi clinici cardiovascolari.

Lungo questa linea si sta conducendo uno studio, il CardioSis, diretto da Paolo Verdecchia, che ha l'obiettivo di valutare se in soggetti ipertesi, non controllati dalla terapia in corso, l'aggiunta di uno o più antipertensivi, disponibili in commercio, al fine di raggiungere target pressori anche più severi rispetto a quelli suggeriti dalle correnti linee-guida, si accompagni a un miglioramento in termini di ipertrofia ventricolare sinistra, valutata elettrocardiograficamente.

Studi con l'obiettivo di valutare gli effetti di strategie antipertensive in soggetti giovani e su end point clinici più hard sarebbero ovviamente di grande interesse, ma la numerosità delle casistiche necessarie, il bisogno di condurre periodi di follow-up di lunga durata rendono questi studi di difficile realizzabilità, dati gli elevatissimi costi che ne deriverebbero.

Ed esistono rimedi a una tale situazione?

Penso che, pur nelle difficoltà di trovare soluzioni facilmente realizzabili, ci si dovrebbe muovere su due versanti. Il primo è quello delle regole stilate dalle Autorità regolatorie per approvare i farmaci antipertensivi. L'ipertensione arteriosa non è certo un ambito orfano di trattamenti: per autorizzare l'immissione di nuovi farmaci sul mercato, si dovrebbero richiedere prove di efficacia su eventi clinici e non solo sui valori di pressione arteriosa.

L'ipertensione non è certo un ambito orfano di trattamenti.

Per concludere, Dott. Tombesi, per ora non sono state presentate delle critiche alla revisione, ad eccezione del commento firmato sul Lancet citato prima³ il quale parla di una rivoluzione di linee-guida. Cosa ne pensa?

Non so, forse è ancora presto, forse molti sono soddisfatti perché tanto i calcio-antagonisti quanto gli ACE-inibitori (e i sartanici, che il NICE considera alla stregua di ACE-inibitori che non danno tosse) hanno un loro spazio come farmaci di prima scelta. Mi auguro che il clortalidone venga ancora prodotto e distribuito nelle farmacie, perché c'è qualche rischio che

il migliore (e più economico) farmaco ipotensivo che abbiamo possa venire a mancare. Forse aumentarne il prezzo e incentivarne la produzione come generico (in Italia c'è solo una specialità branded) potrebbe essere *cost-effective* ed orientare la prescrizione più di quanto non riescano a fare le linee-guida. **R&P**

BIBLIOGRAFIA

1. NICE and the British Hypertension Society launch updated guideline to tackle hypertension in England and Wales: www.nice.org.uk/download.aspx?o=335988
2. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE, 28 June 2006: www.nice.org.uk/CG034
3. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *Lancet* 2006; 368: 6-8.

**Vuoi aiutarci a far conoscere
Ricerca & Pratica? Distribuisci
i depliant chiedendoli
al numero verde**

Numero Verde
800-259620

